



Universidad del Sureste
Escuela de Medicina

Resumen de Inmunidad antitumoral, respuesta inmune vs infecciones virales y respuesta inmune frente a infecciones bacterianas

Docente: Dr. Julliscer de Jesús Aguilar Indilí

Materia: Inmunología

Alumno: Lara Vega Ismael

Semestre 4to Grupo A

10/06/2020

Inmunidad antitumoral

Frank Macfarlane Burnett gracias a la teoría que postuló en 1957 de la “vigilancia inmunológica”, fue el primero en hablar de el papel del sistema inmunitario en el control de tumores. En una persona adulta se generan más de 150 millones de hematíes cada minuto y 100 millones de linfocitos. En todas estas divisiones celulares ocurren mutaciones, en las que Burnett calculó en más de un millón al día, y que en el caso de que no existieran mecanismos que la controlaran o corrigieran, se tendría origen de una proliferación maligna de células. El sistema inmunitario de los humanos, se encarga de la producción de células anormales mediante mecanismos de vigilancia y destrucción de las mismas.

Conforme pasa la edad, el sistema inmunitario sufre un deterioro en su función, lo cual se considera una causa de la disminución en la respuesta contra tumores. Las células que son tumorales, desarrollan diversos mecanismos que sirven para poder evadir a la respuesta inmune del paciente. En donde los principales son; la disminución de la inmunogenicidad de los antígenos tumorales, el enmascaramiento de los antígenos HLA-I y por otra parte la secreción de factores inhibitorios de la actividad del sistema inmune en condiciones normales.

En cuanto a los genes y el cáncer, relacionados a oncogenes y genes supresores, el cáncer es definido de manera básica como un desorden del genoma celular. Se han podido identificar alrededor de 340 genes relacionados de una o alguna otra forma con el desarrollo de los diversos tipos de cáncer que se conocen. En donde, de estos, 100 son oncogenes que tienen como función el favorecimiento en el desarrollo de células malignas y 30 genes supresores que tienen como función el evitar o frenar las proliferaciones de células anormales.

Por otra parte, los oncogenes se inactivan cuando el organismo de una persona ha logrado su concluir su desarrollo por completo. Pero, en otros contextos, esta inactividad puede volverse reversible y la reactivación de algún determinado oncógeno se encarga de estimular el crecimiento y reproducción celular, hecho que puede desencadenar el desarrollo de un tumor. Por ende, la inactivación de los genes supresores de tumores, es considerado otro de los mecanismos por los cuales las células tumorales logran escapar a los controles de la reproducción de las células.

Una causa de muerte importante debida a tumores es el desarrollo de metástasis, en donde puede haber: una producción anormal de una proteína que es codificada por el gen TWIST-I que se encarga de suprimir la expresión de Cadherina E y facilita el desprendimiento y migración de las células tumorales, puede haber también, una pérdida o una mutación del gen p53, también puede ocurrir una producción del HIF o *hipoxia-inducible factor* por tumores compactos. En donde este factor puede generar lisil-oxidasa, que puede facilitar el desprendimiento de las células tumorales y facilitar la formación de neovasos o angiogénesis. Puede haber también una activación de metaloproteinasas que se encargan de facilitar la metástasis hacia el hueso y el pulmón. Por último, puede haber una producción de TGFbeta.

Las células malignas pueden expresar en su membrana un conjunto de moléculas antigénicas, que al ser reconocidas como extrañas por el sistema inmune de la persona, pueden dar origen a reacciones inmunes contra ellas.

En cuanto a los antígenos fetales o embrionarios, se encuentran usualmente en los tejidos embrionarios, pero desaparecen una vez empieza la maduración del feto. Uno de los antígenos más estudiados es el antígeno carcinoembrionario, el título disminuye notablemente o puede desaparecer con la resección del tumor. Cada vez se identifican más antígenos tumorales, como el prostático, el HOM-RCC-3,1,3 (anhidrasa carbónica 12) en cánceres de riñón; HOM-HD-21 o galectina 9 en la enfermedad de Hodgkin; MGA-3 en los melanomas.

Las células NK pueden atacar en forma natural, sin una estimulación antigénica previa y en ausencia de anticuerpos a las células que difieren de la estructura de una célula normal. Por otra parte, los linfocitos Gamma Delta reconocen lipoproteínas que se expresan en las células malignas, y al hacer esto, atacan y destruyen estas células, gracias al incremento en producción de IFN γ , citoquina que puede inducir en las células dendríticas la producción de interleucina 12, interleucina encargada de fortalecer la respuesta antitumoral ejercida por la inmunidad celular.

Los macrófagos pueden atacar y destruir a las células malignas por contacto directo o también por medio de receptores para los anticuerpos que se hayan generado contra los antígenos tumorales. Una vez activados, pueden producir: factor de necrosis tumoral y linfoxina, que se encargan de inducir la lisis de las células malignas y alteran el metabolismo de los lípidos, dando lugar a hipertrigliceridemia, anorexia y caquexia en los pacientes.

En cuanto a la inmunidad humoral, la inmunidad adquirida produce anticuerpos contra los antígenos propios de los tumores. Por otra parte, la citotoxicidad por LTCD8, existe una interacción de estos con los antígenos de membrana de la célula tumoral, lo que permite su acción directa sobre las células malignas a las que destruyen mediante lisis. Entonces, los tumores infiltrados con un mayor número de LTCD8 tienen un mejor pronóstico y son menos propensos a desarrollar metástasis

Respuesta inmune vs infecciones virales

Los virus son definidos como segmentos de ácido nucleico envueltos en una cápsula de proteína o lipoproteína, que tienen la capacidad de penetrar a células del hospedero para secuestrar su maquinaria de generar progenie, por ende, dependen siempre de las células que invaden para obtención de energía, materia prima y síntesis proteica. Los virus carecen de medios de locomoción, pero se propagan con gran rapidez haciendo uso de las células del hospedero, a las cuales penetran por endocitosis o por medio de caveolas. Para ingresar a las células que infectan, usan diferentes receptores.

La respuesta innata contra virus se inicia casi de inmediato y aún rara vez logra controlar totalmente la infección, si disminuye su ritmo de replicación e induce a la iniciación de la respuesta inmune específica. Las defensinas protegen contra virus que intenten penetrar a través de las membranas. Los PMN, Mφ, CD y Nk alertan contra la presencia de un virus e inician el ataque contra ellos. Los Nk contienen la infección viral hasta que los LT y LB son alertados, sirviendo de puente entre las respuestas inmunes innata y adquirida. Los PAMP virales son reconocidos por PRR que se encuentran en la membrana de las células y en sus endosomas. Muchas de las células del sistema inmune reconocen partículas virales por medio de TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9, que están en la membrana de los lisosomas e inducen la producción de IFN de clase I sean alfa o beta.

La defensa contra virus se basa principalmente en la acción de los IFN, citoquinas de la inmunidad innata que actúan sobre las células infectadas y crean un ambiente antiviral en las células vecinas a las infectadas. Los NK pueden lisar directamente células infectadas por virus. Lo hacen al ser estimuladas por IFN generados por la infección viral. Varios se defienden de las NK induciendo a la expresión de moléculas HLA, que, por ser una señal negativa para las NK, impide su activación. Los NK activados por IL-12 producen una serie de citoquinas como IFN γ y TNF, GM-CSF que modulan la respuesta antiviral por parte de los linfocitos. Con las infecciones virales se desencadena la producción de factores que atraen NK y Mφ para reforzar la defensa innata.

En cuanto a la inmunidad adquirida, en la inmunidad celular, los LT no reconocen a virus libres, pero si péptidos virales de 10 a 20 aminoácidos que les sean presentados mediante moléculas HLA-I y al reconocerlos, inducen a la producción de IFN γ y TNF que interfieren con su replicación e incrementan el reclutamiento de Mφ, activan los LB para que se produzcan Ac contra los virus y estimulan la actividad citotóxica de los LTCD8 contra las células infectadas por ellos. Por otra parte, en la inmunidad, los LB por medio de Ac pueden reconocer tanto al virus como los Ag que se expresan en la membrana de las células infectadas. Los Ac pueden bloquear la unión de partículas virales a las células, impedir que las infecten e interrumpir su propagación. Los Ac de la clase IgA, impiden en las mucosas el ingreso de varios virus.

Entonces, la respuesta contra una infección viral genera linfocitos de memoria B y T, la respuesta antiviral por LT es de corta duración (semanas), pero la generación de LT de memoria asegura una respuesta pronta y eficaz ante un reingreso del mismo virus. En la mayoría de infecciones virales la respuesta de LB persiste por años y genera igualmente células de memoria que aseguran una respuesta masiva frente al ingreso del mismo virus, mecanismo que explica la resistencia inmune permanente que ocurre contra algunos virus

como el de la viruela o sarampión, por ejemplo. En casi toda la infección viral hay cierto grado de daño tisular que en la mayoría de casos es moderado y pasajero. En algunas se producen complejos inmunes que, al ser depositados en los glomérulos renales, el endotelio arterial o plexos coroideos, generan glomerulonefritis, arteritis o coroiditis, como ocurre en la hepatitis B y C y en el SIDA. En las infecciones agudas, las infecciones rápidas, pertenecen a este tipo la causadas por virus como el rinovirus. Las infecciones sistémicas, que son las producidas por virus que afectan mayormente en la niñez como varicela, por ejemplo, suelen generar resistencia de por vida. Por otra parte, las infecciones virales persistentes, pueden ser latentes; en donde, después de la fase aguda en la cual hay destrucción masiva de células infectadas, el virus se “esconde” en células que no se dividen como las neuronas. Puede ocurrir con el herpes simple, también pueden ser crónicas; que son las que después de una fase aguda de infección pueden persistir sin causar enfermedad visible, como ocurre en el caso de la hepatitis B en portadores sanos, también pueden ser infección crónica y neoplasia; en donde después de años de una infección persistente, la célula infectada sufre transformación maligna.

Algunos virus linfotrópicos causan proliferación de una subpoblación determinada de linfocitos. El HTLV-I invade los LTh haciéndolos proliferar en forma anormal, lo que da lugar a una leucemia de LT. Por otra parte, el VIH, destruye dicha subpoblación, originando inmunodeficiencia adquirida o SIDA. Las alteraciones de la membrana producidas por infecciones virales, llevan a un desequilibrio entre los LTh I y los LTreg por lo cual se puede generar una enfermedad autoinmune. La infección del virus de Epstein-Barr hace que el gen CMYC del cromosoma 8 pase al cromosoma 14 e induzca la aparición de leucemia de LB. Pueden generar acción por simbiosis, por ejemplo, *Corynebacterium diphtheriae* no es patógeno por de por sí, pero inicia la producción de una exotoxina responsable del cuadro clínico de la enfermedad, cuando es infectado por un fago o virus.

Diversos virus usan diferentes estrategias para evadir la respuesta inmune y poder persistir en el hospedero. Muchos, pero especialmente los herpes y los retrovirus, pueden restringir la expresión de algunos de sus genes con lo cual permanecen dentro de las células de una forma invisible al sistema inmune. Utilizan también viroquinas, que son proteínas producidas por algunos virus que reprimen algunos de los mecanismos de defensa inmune del hospedero. Actúan como si fueran citoquinas.

Por otra parte, los priones son los agentes infecciosos más simples. Constituidos por proteínas patógenas y transmisibles. No inducen respuesta inmune, causan enfermedades como el Kuru, por ejemplo. Se ha descrito que una nueva forma de prion ataca varios tejidos nerviosos periféricos y se acompaña de diarrea y falla autonómica y neuropatía. El empleo de tecnología como Webster blot facilita el diagnóstico de estas afecciones. La habilidad de las CD foliculares para capturar partículas, les permiten capturar priones, que se replican y acumulan en ellas dentro de los ganglios linfáticos. Cuando hay mastitis o nefritis, estas células inducen la secreción del prion en la leche o en la orina.

Respuesta inmune frente a infecciones bacterianas

En las mucosas y la piel de una persona viven normalmente cerca de 1000 especies diversas de bacterias, la gran mayoría de ellas no son patógenas en condiciones normales, aunque ante la presencia de una herida o quemadura algunas de ellas pueden invadir los tejidos del individuo y producir procesos infecciosos graves que pueden llegar a ser mortales.

La virulencia se define como la capacidad inherente al microorganismo que le permite generar daño o enfermedad en el hospedero. La virulencia de cada bacteria puede relacionarse con su capacidad de adherirse a las mucosas o la piel, penetrar dichas barreras, multiplicarse en los tejidos u oponerse a los mecanismos de defensa inmune.

Por otra parte, la adherencia tiene lugar por la interacción de moléculas conocidas como adhesinas del germen con los receptores que para ellos tienen algunas células o tejidos del hospedador. Las bacterias que tienen capsula con muchos polisacáridos, resisten la fagocitosis, las que expresan residuos de ácido siálico evitan que el sistema del complemento de la persona sea activado por la vía alterna. Algunas bacterias, una vez adheridas a las células epiteliales y sin necesidad de penetrarlas, dan inicio a su multiplicación e inducen a la enfermedad en el hospedador por medio de la producción de toxinas que se difunden por medio del interior del organismo.

Por otra parte, los desmosomas son estructuras que se encargan de unir entre sí a las células epiteliales, también se encargan de reforzar las barreras para prevenir la entrada de gérmenes. La sequedad de la piel es un factor que impide la adherencia y por ende la supervivencia de algunos gérmenes, su pH es de 5 a 6, que es bactericida. En las mucosas del organismo se presentan cilios y secreciones que forman un manto o capa que es inmovilizada permanentemente del interior hacia el exterior. Este mecanismo se ve reforzado por la tos, que acelera la expulsión del moco y de partículas extrañas.

El árbol respiratorio, con la presencia de los macrófagos alveolares, constituye un mecanismo adicional de defensa. En la saliva y en las lágrimas, se encuentra una enzima llamada lisozima, que se encarga de actuar destruyendo algunas bacterias gram positivas al romper la unión del ácido murámico con la acetilglucosamina, que da lugar a la desintegración de los polisacáridos. La presencia de algunos anticuerpos de clases IgA e IgG es otro factor de defensa en el árbol respiratorio y en los tractos gastrointestinal y genitourinario.

En la vagina, el pH bajo se debe a los bacilos de Doderlein, que producen ácido láctico a partir de la glucosa generando un ambiente que es bactericida. La barrera hematoencefálica constituye una modalidad especial de defensa física. La inflamación que conlleva una respuesta fagocitaria adecuada está acompañada por los mecanismos de inflamación, que aseguran el flujo necesario de células y factores plasmáticos al sitio de agresión. Por otra parte, los polimorfonucleares son células especialmente activas en la defensa contra *Listeria monocytogenes*, microorganismo que tiene la peculiaridad de adherirse a la superficie de las células de Kupffer en el hígado en donde es removido por los PMN. En cuanto al sistema del complemento, es indispensable para amplificar la respuesta inmune. El C5a produce marginación de los granulocitos en los vasos e incrementa la permeabilidad capilar, además de que facilita la degranulación de los lisosomas a la vacuola fagocitaria. El C3b, adherido al

germen a ser fagocitado, facilita su reconocimiento, que se da por parte de células fagocitarias que tienen receptores para dicha molécula.

En cuanto a la proteína C reactiva, ésta desempeña una función importante de protección al momento de reaccionar con los polisacáridos del *Streptococcus pneumoniae* y activar al sistema de complemento por su vía clásica. La lactoferrina se encarga de impedir que el hierro quede a disposición de los gérmenes que lo requieren para su supervivencia y multiplicación. La flora normal de las mucosas también es un factor de protección contra distintas infecciones por patógenos.

Por otra parte, la inmunidad humoral, se caracteriza por respuestas primarias y secundarias. En la respuesta primaria hay una producción de anticuerpos, especialmente son de la clase IgM que tiene la ventaja de dejar al organismo completamente inmune ante muchas enfermedades. En la respuesta secundaria se producen anticuerpos de otras clases que son distintas a la IgM.

En la inmunidad celular, las infecciones bacterianas intracelulares como la tuberculosis, lepra, fiebre tifoidea, brucelosis, neumonía por *Legionella* y listeriosis, son controladas por los linfocitos T, que directamente o por influencia de citoquinas activan a los macrófagos.

Existen diversos mecanismos por parte de las bacterias para evadir la respuesta inmune, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* puede alterar la estructura del lipopolisacárido para no ser reconocida por parte del TLR-4 de los macrófagos. Otra bacteria, *Shigella*, produce una proteína IpaB y *Salmonella* produce SipB, dichas moléculas se encargan de activar la caspasa 1 para desencadenar una serie de acontecimientos que influyen la apoptosis de los macrófagos. *Yersinia pestis* produce varias proteínas como YopJ, que se encarga de inhibir la producción de TNF y otra que se encarga de interactuar con el TLR-2, y puede inducir una vía de señalización que hace que los macrófagos produzcan interleucina 10 en lugar de citoquinas proinflamatorias.

Por otra parte, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Mycoplasma arthritidis* pueden producir toxinas que actúan como superantígenos, al hacerlo, activan al LT que tiene un receptor específico para alguno de los antígenos comunes en dichas bacterias. *Yersinia* spp, expresa una molécula que le permite adherirse a una de las integrinas y hacer uso del enlace que esta tiene con el citoesqueleto de las células de las placas de Peyer.

Bibliografía

Rojas M., W., Anaya C., J. M., Aristazabal B., B., Cano R., L. E., Gómez O., L. M., & Lopera H, D. (2015). *Inmunología de Rojas*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas.